

4

2

Alkohol und Krebs: Fortschritte der wissenschaftlichen Forschung

p53

Dass Alkohol ein Risikofaktor für das Auftreten bestimmter Krebsarten ist, geht aus vielen epidemiologischen Studien hervor. **Weltweit wird die Rolle des Alkohols bei Krebs-Todesfällen auf 5,8 % beziffert.** Einen Kausalzusammenhang wurde nicht nur für Mundhöhlen-, Rachen (Oropharynx)-, Kehlkopf-, Speiseröhren- und Leberkrebs festgestellt, sondern auch für Brust- und Darmkrebs; für Bauchspeicheldrüsen- und Magenkrebs ist eine begünstigende Rolle wahrscheinlich. Für einige dieser Krebsarten





DR. FERNAND RIES
Onkologe

Dass Alkohol ein Risikofaktor für das Auftreten bestimmter Krebsarten ist, geht aus vielen epidemiologischen Studien hervor.

(Brust und Darm beispielsweise) ist die relative Rolle des Alkohols nicht entscheidend, doch aufgrund der großen Häufigkeit dieser Tumore kann die Steigerung des Risikos um 10-20 % bedeutende Auswirkungen haben (Abb. 1).

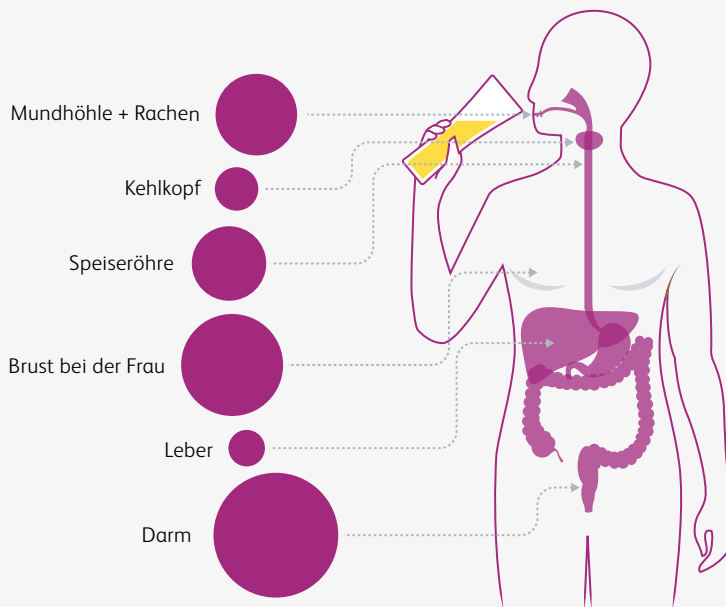
Studien zur Krebsentstehung in den Zellen konnten keine direkte mutagene Wirkung des Alkohols

nachweisen. Jedoch wird Alkohol im Organismus in Azetaldehyd und später zu Azeton und Energie umgewandelt. **Azetaldehyd hat in Zellkulturen eine stark mutagene Wirkung und führt zu Brüchen, Mutationen, Deletionen und Translokationen in der DNA (dem Substrat des genetischen Codes) der Versuchszellen.** Diese Anomalien, die von pluri-

potenten Stammzellen an ihre Tochterzellen weitergegeben werden, stehen – bei ausbleibender Reparatur der Schäden – am Beginn der Entstehung eines Krebses. Der Prozess des Alkohol-Stoffwechsels ist variabel und sättigbar, funktioniert im Durchschnitt bei Frauen ein wenig schlechter als bei Männern und kann bei einem Drittel der Bevölkerung Südost-Asiens mangelhaft sein (teilweises Fehlen des Enzyms Azetaldehyd-Dehydrogenase 2). Dies betrifft weltweit 540 Millionen Menschen und erklärt eine gesteigerte Häufigkeit von Speiseröhrenkrebs bei der betroffenen Bevölkerung. Die Häufung von Azetaldehyd ist für die Gesichtsrötung („Flush“) verantwortlich, die bei Alkoholkonsum entsteht und ein Zeichen eines verlangsamten Stoffwechsels und eines gesteigerten Toxizitätspotenzials ist.

Forscher der britischen Universität Cambridge haben in der Zeitschrift *Nature*¹ einen Artikel publiziert, der sehr wichtig für das Verständnis der mutagenen Wirkung von Alkohol auf Stammzellen im Blut von Mäusen ist. Bei diesem Versuch wurden Mäuse Alkoholdosen ausgesetzt, die einem mäßigen bis starken Konsum beim

Abbildung 1: Alkohol als Krebsursache (Daten aus Großbritannien)



Eine Reduzierung des Alkoholkonsums könnte in Großbritannien 12.800 Krebsfälle pro Jahr vermeiden.

Menschen entsprechen. Die Rolle des Alkohol-Stoffwechsels wurde detailliert beschrieben, ebenso wie die zahlreichen Mechanismen der Reparatur der Chromosomenschäden – Mechanismen, die im gesamten Tierreich omnipräsent sind, also auch beim Menschen. Die Forschergruppe um Ketan Patal konnte so zeigen, dass Acetaldehyd ein Induktor von genetischen Schäden der DNA der Stammzellen ist. Die Inaktivierung des Gens Aldh2 (Acetaldehyd-Dehydrogenase 2) bei Mäusen führt schon nach einer einzigen Alkohol-Exposition zu einer Vervielfachung der Schäden an den Chromosomen. Die gute Nachricht: Unter normalen Bedingungen werden die Schäden am Genmaterial wieder behoben. Zahlreiche Reparaturprozesse der DNA werden aktiviert, um alle Chromosomen wiederherzustellen.

In der Folge dieses Versuchs konnten die Forscher durch die künstliche Beseitigung eines dieser DNA-Reparaturmechanismen (des Gens Fancd2) eine neue Vervielfachung der Chromosomenschäden aufgrund der fehlenden Reparatur feststellen, vor allem an denjenigen Zellen, die bereits Acetaldehyd ausgesetzt waren.

Der findige Schutzmechanismus der Zell-DNA wird schließlich durch einen zusätzlichen Schutzwall optimiert, der beispielsweise durch das Protein p53 illustriert wird, das bei der Zerstörung von als irreparabel geltenden Zellen zum Einsatz kommt. Dieses Protein treibt die geschädigte Zelle sozusagen zum Selbstmord und reduziert auf diese Weise noch einmal den Einfluss des krebserregenden Stoffs. Die künstlich

eingefügte Fehlfunktion von p53, dies konnte ebenfalls im Modell mit den Mäusen gezeigt werden, ermöglicht das Überleben der geschädigten Zellen, eine notwendige Voraussetzung beim Prozess der Krebsentstehung (Abb. 2).

Der Artikel spricht nicht (denn dies ist nicht sein Thema), von einer weiteren Verteidigungslinie, die das Immunsystem darstellt; ein System, das es erlaubt, entstehende Krebszellen zu eliminieren, die durch die vorhergehenden Verteidigungslinien geschlüpft sind.

Kurz gesagt: Der Artikel liefert ein gutes Bild der mutagenen Wirkung von Acetaldehyd, ein Zwischenprodukt des Alkohol-Stoffwechsels und kann so einige der epidemiologischen Daten erklären, die Alkoholkonsum mit einigen Krebsarten in Verbindung bringen.

Das größte Verdienst des Artikels ist die perfekte Darstellung der zahlreichen Abläufe, die bei der Krebsentstehung, der enzymatischen Entgiftung des krebserregenden Stoffs, der Reparatur der Chromosomenschäden bis zur Zerstörung der als irreparabel bewerteten Zelle ineinandergreifen.

Denn angesichts der unzähligen Krebserreger, die unsere Zellen angreifen (Krebserreger im Tabak, Acetaldehyd im Alkohol, einige Viren, ionisierende Strahlung, UV-Strahlung, krebserregende Chemikalien usw.) könnte es fast erstaunen, dass Krebs nicht noch viel häufiger auftritt. Wir sind glücklicherweise mit zahlreichen Schutzwällen ausgestattet, die bei manchen Menschen geschwächt, bei anderen überflutet,



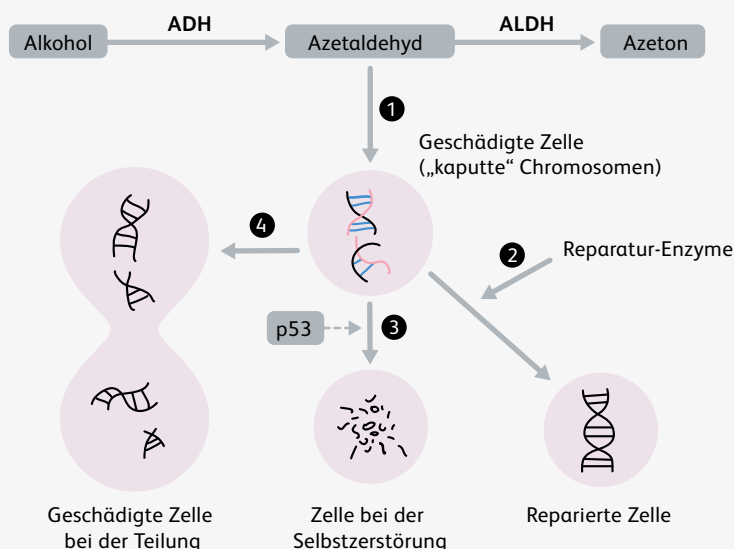
1 *Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells, J.I. Garaycoechea et al., Nature, Vol. 553 S.171-177, Jan. 2018*

Angesichts der unzähligen Krebserreger, die unsere Zellen angreifen, könnte es fast erstaunen, dass Krebs nicht noch viel häufiger auftritt.

meist jedoch derart effizient sind, dass einige von uns einen permanenten Angriff krebserregender Stoffe über einen Zeitraum von manchmal mehr als 50 Jahren überleben.

Bleibt die Bedeutung des Zufalls, etwa Mutationen, die ohne sichtbaren äußeren Einfluss entstehen und einen Krebs verursachen, gegen den wir nichts tun können. Doch die Kenntnis der potenziellen Risikofaktoren und ihrer Prävention erlaubt uns zumindest, dieses Risiko der Fatalität auf das strikte Minimum zu begrenzen. •

Abbildung 2



Abkürzungen:

ADH: Alkohol-Dehydrogenase

ALDH: Acetaldehyd-Dehydrogenase

Erklärungen:

1. Acetaldehyd verursacht Schäden im Bereich der Chromosomen.
2. Die Schäden können von verschiedenen Reparatur-Enzymen repariert werden.
3. Stark geschädigte Zellen werden von p53 zur Selbstzerstörung getrieben
4. Zellen, die der Reparatur und der Selbstzerstörung entkommen sind, können sich vermehren und Krebs verursachen.